EXPOSÉ DES TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Docteur Henri CLAUDE

PARIS

MASSON ET Cie, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, Boulevard Saint-Germain

1901

TITRES

Interne des hopitaux (1892)

Médaille d'or des hopitaux (Concours 1896)

Lauréat de la Faculté de médecine (Prix Saintour, 1896)

Docteur en médecine (1897, Prix de thèse, médaille d'argent)

Lauréat de l'Académie de médecine (1897)

Récompense a l'Académie de médecine (Prix Portal, 1898)

Préparateur au laboratoire de pathologie générale de la Faculté de médecine (1898).

INDEX

D'APRÈS L'ORDRE DE DATE DES PUBLICATIONS

1893

1894

1895

1897

1898

1899

Pages.

59. Infarctus hémorrhagique de la muqueuse de l'estomac dans l'inanition. *Congrès de Boulogne* (Assoc. pour l'avancement des sciences), septembre 1899 19
60. Exulcération de la muqueuse de l'estomac au cours d'une cirrhose hépatique. *Congrès de Boulogne* (Assoc. pour l'avancement des sciences), septembre 1899 48
61. Des éléments de diagnostic et de pronostic fournis par la cryoscopie des urines. *C. R. de l'Acad. des sciences*, novembre 1899 38

1900

62. Toxicité urinaire et isotonie (2e mémoire). *Journ. de phys. et pathol. générale*, janvier 1900 15
63. Cryoscopie des urines dans les affections du cœur et des reins. *Presse médic.*, 17 janvier 1900 38
64. Cancer et tuberculose. 1 vol. Lib. J.-B. Baillière, février 1900 13
65. Détermination de la toxicité urinaire. Causes d'erreur dues au défaut d'isotonie de l'urine et du sang. *Rev. de médecine*, 10 avril 1900.. 15
66. Cinq cas d'albuminurie orthostatique avec examen cryoscopique des urines. *Soc. méd. des hôpitaux*, juillet 1900 39
67. Sur la toxicité urinaire. *XIIIe Congrès intern. de médecine*, août 1900. 15
68. Des divers types de tuberculose hépatique suivant la voie d'apport du bacille de Koch. *XIIIe Congrès intern. de médecine*, août 1900. 21
69. Cryoscopie des urines appliquées à l'étude des maladies du cœur et des reins. *Journ. de phys. et de pathol. générales*, septembre 1900. 38
70. Cryoscopie des urines dans quelques maladies infectieuses. *Journ. de phys. et path. gén.*, novembre 1900 38
71. La cryoscopie des urines. Applications à l'étude des affections du cœur et des reins. 1 vol. Lib. J.-B. Baillière, janvier 1901 39

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Fibro-myxome du nerf médian.

Bulletins de la Soc. anat., 21 décembre 1894 (en collaboration avec le Dr Tuffier).

Tumeur occupant la partie antérieure de l'avant-bras et s'étant développée progressivement. Pas de troubles circulatoires, pas d'anesthésie ; sensation douloureuse dans les doigts. Extirpation, résection du nerf médian sans suture des deux bouts. Anesthésie passagère du médian et de l'annulaire, puis retour de la sensibilité et de la motilité. Tumeur pesant 200 gr., ovoïde, développée dans le tissu fibro-conjonctif du nerf médian : histologiquement il s'agit d'une néoformation conjonctive ayant altéré les fibres nerveuses et non d'un névrome. Dégénérescence wallerienne dans le bout inférieur du nerf.

Enchondrome du corps caverneux.

Bull. de la Soc. anatom., 2 nov. 1894 et *Annales des maladies des org. génito-urin.*, déc. 1894.

Petite tumeur lenticulaire développée dans l'enveloppe fibreuse du corps caverneux, constituée par un noyau de fibro-cartilage réticulé et une partie périphérique fibro-élastique.

Mastite chronique simulant un cancer du sein.

Bull. de la Soc. anat., 21 déc. 1894 (en collaboration avec le Dr Tuffier).

Abcès profond, non tuberculeux, de la glande mammaire.

Mastite chronique partielle de la glande avec hyperplasie conjonctive. Signes cliniques d'un cancer du sein.

Adéno-épithéliome du rein

Bull. de la Soc. anat., 15 mars 1895 (en collaboration avec M. Ch. Lévi).

Petite tumeur du rein, du volume d'une noix. Étude histologique. Critique des observations publiées antérieurement. Ces tumeurs sont plutôt des épithéliomes que des adénomes ; elles sont souvent hémorrhagiques ; mais le sang restant dans les cavités kystiques donne naissance à une *hématonéphrose intraparenchymateuse* différente de l'*hématonéphrose* proprement dite des épithéliomas du hile, à larges boyaux cellulaires, dans lesquels le rein forme une poche distendue par le sang, quand la tumeur du hile s'oppose à l'écoulement de celui-ci par l'uretère.

Auto-inoculation cancéreuse. Épithélioma de l'avant-bras : ablation, autoplastie à lambeau ; greffe de l'épithélioma sur le lambeau.

Bull. de la Soc. anat., février 1895 (en collaboration avec le Dr A.-H. Pilliet).

Il s'agissait d'un cancroïde de l'avant-bras développé sur une cicatrice de brûlure et se propageant surtout sur le plan papillaire du derme. La greffe du néoplasme, tout accidentelle, s'est effectuée par la mise en contact de la peau de l'abdomen avec la perte de substance de l'avant-bras, consécutive à l'ablation large de la tumeur. Le pourtour de cette perte de substance n'était donc sain qu'en apparence. La greffe qui s'était faite en sens inverse du courant circulatoire, puisque le lambeau greffé était nourri par son pédicule, s'est effectuée par le réseau lymphatique.

Tumeur veineuse de la face ou phlébome.

Bull. de la Soc. anat., février 1895.

Tumeur libre dans le tissu cellulaire, implantée sur la veine

faciale par deux pédicules vasculaires. Stroma formé d'éléments eonjonctifs et de fibres musculaires, creusé de cavités remplies de sang ou de caillots, et limitées par un endothélium. Il s'agit d'une néoformation veineuse, angiome veineux (Reclus), phlébogène (Esmarch) ou phlébome, puisque ees néoplasmes sont au système veineux ce que l'anévrysme cirsoïde est au système artériel.

Fibromss de la paroi abdominals. Structure complexe de ces néoplasmes.

Bull. de la Soc. anat, 1er février 1895 (en collaboration avec le Dr Tuffier.)

Étude histologique d'un fibrome de la paroi abdominale. Ces néoplasmes ne sont pas de vraies tumeurs. Ils succèdent presque toujours à un traumatisme direct ou indirect. Ils représentent plutôt une sorte de cicatrice chéloïdienne du tissu musculo-aponévrotique de la paroi abdominale.

Du cancer colloïde du péritoine.

Arch. gén. de médec., août 1895 (en collaboration avec le Dr Ch. Lévi).

Étude du cancer colloïde du péritoine à propos d'une observation. Le carcinome eolloïde est essentiellement le cancer de la séreuse péritonéale. Il peut débuter dans le tissu sous-séreux ou dans la profondeur des viscères abdominaux, de l'estomae surtout, mais il ne s'y développe que lentement. Quand il arrive au péritoine, au eontraire, il s'étend rapidement à la presque totalité de la séreuse en respectant les organes sous-jaeents. Seuls les ovaires sont fréquemment infiltrés dans leur totalité. La propagation paraît se faire plutôt par greffe direete des éléments cancéreux que par la voie lymphatique. Les ganglions et les séreuses voisines sont souvent respeetés.

Ostéopériostite à bacilles d'Ebsrth.

Arch. gén., de médec. 1895.

Calcification de la vésicule biliaire.

Bull. de la Soc. anat., février 1897.

De la maladie polykystique du foie et des reins.

Bull. de la Soc. anat., févr. 1896.

Une observation personnelle. Revue des faits publiés antérieurement. Il s'agit d'un processus néoplasique ayant quelque analogie avec les épithéliomes mucoïdes de l'ovaire et du testicule. Fréquence des lésions vasculaires, artério et phlébosclérose. La maladie a été observée surtout chez des individus âgés ; son évolution est lente et elle n'est généralement constatée qu'à une période avancée où l'on remarque une augmentation de volume du foie et les symptômes de la néphrite chronique avec urémie progressive.

Tuberculose prostatique. Ulcération consécutive du rectum. Abcès de la fosse ischio-rectale. Péritonite.

Bull. de la Soc. anat., nov. 1894.

Étroitesse congénitale de l'aorte et de l'artère pulmonaire chez un tuberculeux.

Bull. de la Soc. anat., 1896.

Endocardite ulcéreuse de l'oreillette gauche.

Bull. de la Soc. anat., oct. 1898 (en collaboration avec M. Levaditi).

Des ulcérations de la langue chez les phtisiques.

Comptes rendus de la *Soc. de Biologie*, déc. 1895.

Description de trois types d'ulcérations de la langue étudiés chez des phtisiques :

a) Granulie de la langue, tubercules intra-musculaires et sous-muqueux ; ulcération de ceux-ci ;

b) Ulcère tuberculeux par inoculation directe de la muqueuse ;

c) Ulcère non tuberculeux (d'après l'examen histologique et l'inoculation) siégeant à la pointe de la langue, probablement dû à une altération trophique (artérite ou névrite) et compliqué par une infection buccale banale (ulcère cachectique).

Cancer et Tuberculose.

1 vol. in-16 de 93 pages, J.-B. Baillière et fils, Paris, 1900.

Les rapports du cancer et de la tuberculose coexistant dans une même lésion, qui font l'objet de ce travail, peuvent être envisagés de diverses façons :

a) Le cancer peut se développer sur une lésion tuberculeuse préexistante. La dégénérescence cancéreuse du lupus et le lupus-carcinome de Buscb sont les exemples les plus frappants de ce type. Mais plusieurs observations révèlent aussi l'existence de l'évolution carcinomateuse de certaines tuberculoses des muqueuses, et de divers organes. Exposé de la théorie de Ribbert, d'après laquelle le processus inflammatoire tuberculeux pourrait être le primum movens de la désorganisation des assises épithéliales, de leur désorientation et de la prolifération cellulaire atypique qui constitue le cancer.

b) Le plus souvent la tuberculose et le cancer sont confondus dans une même lésion, sans qu'on puisse reconnaître l'élément pathologique initial. Classification des diverses variétés d'associations tuberculo-cancéreuses, d'après Lubarsch. Exemples de chacune de ces variétés. Étude des relations des adénopathies chroniques d'origine infectieuse, du lymphadénome, du lymphome tuberculeux et de la tuberculose ganglionnaire.

c) La tuberculose peut compliquer le cancer, survenant à titre d'infection secondaire d'un néoplasme. Relation d'un cas personnel particulièrement remarquable dans lequel on constata, sur

l'estomac, l'existence d'un gros bourgeon cancéreux, en partie détruit par la fonte tuberculeuse qui avait produit une ulcération étendue, et de petits adénomes dans lesquels on décela l'existence de follicules tuberculeux. Le tissu cancéreux et ses sucs n'entravent donc pas le développement de la tuberculose ; il semble plutôt que l'existence d'un épithéliome à la surface d'une muqueuse constitue un locus minoris resistentiæ et favorise l'infection.

d) Les anciennes idées sur l'antagonisme du cancer et de la tuberculose ne sont vraies qu'en partie. Ces deux lésions peuvent se rencontrer non seulement chez le même individu, mais encore sur un même point de l'organisme, étroitement confondues. Si ces faits sont rares, c'est que le terrain sur lequel se développe de préférence le cancer n'est pas favorable au bacille tuberculeux, et réciproquement. Les raisons de ces prédispositions individuelles sont encore hypothétiques.

PHYSIOLOGIE ET PATHOLOGIE GÉNÉRALE

Toxicité urinaire dans ses rapports avec l'isotonie.

Journal de Physiologie et de Pathologie générale, mai 1899 (en collaboration avec M. V. BALTHAZARD).

Note sur les rapports entre la toxicité vraie d'une solution et sa tension osmotique.

Comptes rendus de la *Soc. de Biol.*, juin 1899 (en collaboration avec M. BALTHAZARD).

Toxicité urinaire et isotonie (2e mémoire).

Journ. de Phys. et Path. gén., janvier 1900 (en collaboration avec M. BALTHAZARD).

Détermination de la toxicité urinaire. Cause d'erreur due au défaut d'isotonie de l'urine et du sang.

Revue de médecine, 10 avril 1900 (en collaboration avec M. V. BALTHAZARD).

Sur la toxicité urinaire.

XIIIe Congrès international de médecine (en collaboration avec M. V. BALTHAZARD).

Dans ces divers mémoires nous avons étudié les corrections à apporter à la détermination de la toxicité urinaire. A la suite des travaux de notre maître, le professeur Bouchard, qui montra les variations de la toxicité urinaire dans les divers états pathologiques et indiqua les moyens pour la mesurer, la réalité de la toxicité urinaire fut généralement admise, et la doctrine de

l'auto-intoxication avec les conséquences qu'elle entraîne dans le domaine de la pathologie générale, prit droit de cité.

Toutefois, dans ces dernières années, des objections furent faites au procédé d'injection intra-veineuse des urines à l'animal, et on alla jusqu'à nier, en Allemagne par exemple, l'existence des poisons urinaires, les effets mortels de l'injection étant attribués à des accidents contingents et particulièrement aux altérations sanguines créées, chez l'animal en expérience, par le défaut d'isotonie entre l'urine et le milieu sanguin.

Nous avons alors repris cette étude de la toxicité urinaire pour essayer de déterminer la part qui revenait aux différents facteurs invoqués comme déterminant la mort de l'animal. Les seuls qui nous aient paru dignes d'être retenus sont le défaut d'isotonie et la pléthore.

Pour déterminer l'action nocive due au défaut d'isotonie entre les urines et le sang du lapin (action toute physique, osmonocivité), nous avons injecté l'urine en nature et noté la dose mortelle par kilogr., puis nous avons cherché à déterminer la mort avec des dilutions croissantes de l'urine. En procédant ainsi, on voit que la dose mortelle va en croissant tout d'abord, quand on dilue l'urine, puis, à partir d'un certain moment, en décroissant. Si l'on calcule la toxicité inverse de la dose mortelle, cette toxicité, dite globale ou expérimentale, va en décroissant, puis en croissant ensuite; or la toxicité globale se compose au moins de deux éléments, la toxicité chimique et l'action nocive due au défaut d'isotonie. La toxicité chimique varie peu, elle croît toutefois avec le défaut d'isotonie (Soc. de biologie, juin 1899), mais ses variations sont infiniment moins grandes que celles de l'osmonocivité. Dans ces conditions on peut admettre que la dilution pour laquelle la toxicité est minima répond à l'isotonie avec le sang. Nous avons pu déterminer ainsi expérimentalement la concentration moléculaire des dilutions urinaires isotoniques avec le sang pour quatre urines, et nous l'avons trouvée voisine de celle du sang, c'est-à-dire

que cette dilution semble avoir un même point de congélation que le sang, soit — 0°,56.

En étudiant d'une façon mathématique les courbes de toxicité d'un certain nombre d'urines de toxicité et de tension osmotique très différentes, ou diluées dans des proportions déterminées, on peut apprécier la correction due au défaut d'isotonie. Connaissant alors le point de congélation, qui est proportionnel à la tension osmotique, et la toxicité de cette urine injectée en nature, on peut évaluer avec une approximation suffisante, pour l'expérimentation journalière, la toxicité qu'aurait cette urine si elle était dépouillée du pouvoir nocif attribuable à son défaut d'isotonie avec le sang de l'animal en expérience. C'est cette correction que donne la table qui figure dans notre deuxième mémoire (janvier 1900).

Dans nos premières expériences nous n'avions pas tenu compte de l'influence de la pléthore, bien que nous ayons été souvent frappés des accidents que provoquaient les injections abondantes de certaines urines qui paraissaient plus nocives par la distension du système vasculaire qu'elles provoquaient que par leur toxicité. Aussi avons-nous rejeté le procédé qui a été employé dans des recherches parues ultérieurement et qui consiste à mesurer la toxicité de toute urine en la diluant préalablement de façon qu'elle congèle à — 0°,56 et à rapporter ensuite au volume de l'urine primitive. En opérant ainsi on peut rencontrer des urines qui, diluées de façon à être isotoniques, semblent avoir une toxicité plus grande que lorsqu'elles sont injectées en nature, Par suite, en cherchant à éviter l'erreur due au défaut d'isotonie, on en introduit une autre due à la pléthore et qui peut être beaucoup plus considérable.

Or, c'est pour éviter cette intervention de la pléthore que nous avons indiqué notre formule de correction qui permet de déduire la toxicité vraie de la toxicité mesurée avec l'urine en nature, non diluée, opération qui ne demande en général qu'une faible quantité de cette dernière. Le dernier mot est d'ailleurs

loin d'être dit sur cette question et des travaux sont en cours au laboratoire du professeur Bouchard, sur l'influence de la pléthore et de la rapidité d'injection des liquides toxiques, élément qui doit être aussi pris en considération.

Ces dernières recherches n'ont eu pour but que de préciser les conditions de l'intoxication expérimentale et de rendre plus scientifique encore la méthode de mesure introduite en médecine par notre maître. La toxicité urinaire est donc bien une réalité qui apparaît d'autant plus évidente que l'on peut écarter les conditions de nocivité inhérentes au procédé expérimental lui-même.

La botuline et la toxine diphtérique.

Arch. de pharmacodynamie, vol. IV, fasc. VI, 1898 (en collaboration avec le Dr Charrin).

Étude comparative d'un certain nombre de réactions de la botuline et de la toxine diphtérique.

Rôle de l'intoxication générale dans l'infection biliaire.

Comptes rendus de la *Soc. de biologie*, 1897 (en collaboration avec le Dr Charrin).

L'injection d'urines toxiques à des lapins, créant une intoxication générale lente, paraît avoir favorisé le développement d'une infection des voies biliaires. Dans trois cas, en effet, nous avons constaté une cholécystite suppurée.

Sur le développement des néomembranes péritonéales périviscérales au cours des septicémies aiguës.

Comptes rendus de la *Soc. de biologie*, 11 juin 1898 (en collaboration avec le Dr Charrin).

Étude du mode de développement et de la structure des néomembranes qui apparaissent à la surface des organes abdominaux dans les septicémies aiguës expérimentales. Les microbes

qui ont passé dans la circulation générale sont arrêtés au niveau du foie et de la rate surtout, dont les capillaires constituent une sorte de filtre. Des nodules inflammatoires se développent çà et là, dans les points voisins de la surface de ces organes, et sont caractérisés par la prolifération des cellules embryonnaires, la dilatation des vaisseaux qui laissent exsuder la fibrine, et la réaction de l'endothélium péritonéal dont les cellules se redressent, se multiplient. Envahissement de la néomembrane fibrineuse par les éléments cellulaires, tendance à l'organisation. Pendant ce temps, les germes qui s'étaient accumulés dans le foyer inflammatoire franchissent la barrière endothéliale rompue et infectent la cavité péritonéale. Ces faits expérimentaux éclairent la pathogénie des inflammations des séreuses au cours des états septicémiques, qui peuvent être dues à la pénétration des agents pathogènes dans ces cavités, par effraction viscérale.

Infarctus hémorrhagiques de la muqueuse de l'estomac dans l'inanition.

Congrès de l'Association pour l'avancement des sciences, tenu à Boulogne, sept. 1899

Au cours de recherches sur l'inanition expérimentale, nous avons toujours constaté, à l'autopsie des animaux, de nombreuses érosions hémorrhagiques de la muqueuse stomacale.

Très souvent, celles-ci avaient donné issue à une assez grande quantité de sang. La lésion est limitée à la partie superficielle de la muqueuse. Sa pathogénie est incertaine.

MÉDECINE CLINIQUE ET EXPÉRIMENTALE

I. — Foie

Cirrhose atrophique alcoolique. Varices œsophagiennes et stomacales Mort par gastrorrhagie.

Bull. de la Soc. anat., 1893.

Lithiase biliaire. Abcès du foie et abcès sous-phrénique.

Bull. de la Soc. anat., 1894.

Cancer du foie propagé à la vésicule biliaire. Lithiase biliaire.

Bullet. de la Soc. anat., 1895.

Cancer des voies biliaires par effraction dans le cancer primitif du foie.

Arch. gén. de médec., mai 1895 (en collaboration avec le Dr Gilbert).

Étude d'une forme anormale de cancer du foie. Apparition chez une jeune femme de 21 ans d'un ictère avec prurit et douleurs à forme gastralgique. L'ictère persiste pendant plusieurs mois, le foie augmente de volume progressivement, les hémorragies se répètent, les forces diminuent et la mort survient avec les symptômes de l'insuffisance hépatique. L'autopsie montra l'existence d'un cancer massif du lobe droit logé dans la profondeur du foie (épithélioma alvéolaire). Mais, de plus, émanant de cette tumeur où il prenait naissance par de multiples racines, un volumineux bourgeon cancéreux suivant

les canaux hépatique et cholédoque descendait à l'intérieur de ce dernier jusqu'auprès de son ouverture dans le duodénum. Ce bourgeon, très analogue aux productions néoplasiques signalées dans l'adénome qui envahissent les veines sus-hépatiques, ne remplissait pas entièrement le calibre du canal cholédoque. Il est probable que cette sorte de thrombus cancéreux se fragmentait et produisait de petites embolies qui obstruaient l'orifice inférieur du cholédoque, ou, dans leur migration, provoquaient les douleurs simulant la colique hépatique. Enfin, l'obstruction des voies biliaires avait engendré une cirrhose très analogue aux cirrhoses biliaires expérimentales.

I. — Recherches expérimentales sur la tuberculose des voies biliaires.

Comptes rendus de la *Soc. de biol.*, 21 déc. 1895 (en collaboration avec le Dr GILBERT).

II.—Tuberculose expérimentale du foie par l'artère hépatique.

Comptes rendus de la *Soc. de biol.*, 16 mai 1896 (en collaboration avec le Dr GILBERT).

III. — Des divers types de tuberculose hépatique suivant la voie d'apport du bacille de Koch.

XIIIe Congr. intern. de médec., août 1900 (en collaboration avec le Dr GILBERT

Lorsqu'on fait pénétrer dans le foie le bacille de Koch par une des trois voies que nous avons employées : injection de cultures pures dans le cholédoque, aseptiquement et sans ligature, dans l'artère hépatique, par une des branches collatérales (sans ligature consécutive de l'artère) et dans la veine porte, on détermine des lésions qui, pendant une certaine période tout au moins, ont des caractères très distincts,

a) L'inoculation dans les voies biliaires provoque une angiocholite catarrhale, et, par places, des foyers d'angiocholite tuberculeuse avec localisation au début des lésions dans la paroi des conduits biliaires, extension ultérieure à l'espace porte, évolution

enfin du tubercule jeune dans cet espace sans nécrobiose. Ces résultats diffèrent de ceux obtenus à la même époque par Sergent, qui détermina la production de cavernes biliaires analogues à celles qu'on observe chez l'homme, mais seulement après ligature du cholédoque.

b) L'introduction de cultures tuberculeuses non émulsionnées dans l'artère hépatique peut donner de vastes foyers de nécrose s'accompagnant de lésions tuberculeuses secondaires, à la périphérie ; mais dans beaucoup de cas, en employant des cultures bien divisées, on évite les embolies bacillaires dans les rameaux importants de l'artère hépatique et l'on voit se développer dans un espace porte, au voisinage du conduit biliaire, un tubercule dont l'évolution aboutit à la caséification, souvent rapide, du tissu conjonctif de l'espace et des éléments divers qu'il contient.

L'injection de bacilles finement émulsionnés suivant le procédé d'Arloing et P. Courmont donne naissance à une infection tuberculeuse diffuse du foie.

c) L'injection de bacilles dans une veine tributaire de la veine porte est suivie de l'apparition de tubercules qui occupent la périphérie des lobules. Toutefois on peut observer une phlébite tuberculeuse avec production de nodules tuberculeux dans l'espace porte, au voisinage de la veine, se confondant ultérieurement avec les tubercules intra-lobulaires.

Il résulte de ces recherches qu'il est possible de déterminer une angiocholite tuberculeuse par l'injection de cultures dans le cholédoque ; mais ce mode d'infection est difficile à réaliser et doit être rare chez l'homme. Les tubercules développés dans les espaces portes peuvent s'ouvrir dans les conduits biliaires et déterminer leur tuberculisation.

Il nous a paru que les tubercules consécutifs à la pénétration du bacille par l'artère hépatique devaient être particulièrement propres à réaliser la tuberculose généralisée des voies biliaires, opinion qui a été reprise plus tard par Jacobson.

Enfin, la disposition des lésions hépatiques au début est assez

caractéristique pour qu'on puisse en général sur les coupes reconnaître la voie d'apport du bacille.

Le diagnostic topographique des lésions pourrait ainsi conduire au diagnostic pathogénique.

Des hémorrhagies de la vésicule biliaire d'origine toxi-infectieuse.

Comptes rendus de la *Soc. de Biologie,* février 1896. *Bull. de la Soc. anat.,* juillet 1897.

Au cours d'intoxications expérimentales par des toxines microbiennes, j'ai observé sept fois, sur une série de 82 animaux d'espèces différentes, la présence de sang coagulé en caillots, ou liquide, dans la vésicule biliaire. Ces hémorrhagies étaient consécutives à des thromboses vasculaires de la paroi de la muqueuse. Les capillaires dans un cas étaient extrêmement distendus, formant de véritables sinus gorgés de sang. La constatation de ces hémorrhagies expérimentales de la vésicule biliaire est nouvelle.

Il faut rapprocher de ces faits les hémorrhagies des voies biliaires signalées autrefois par Budd, Louis, Lebert, Rokitansky dans la fièvre jaune, l'ictère grave, le typhus, et qui sont rarement mentionnées dans les ouvrages classiques.

Cette constatation n'est pas sans intérêt, car on est en droit de penser que ces hémorrhagies, dans les maladies infectieuses, constituent un nouveau facteur de gravité, et entraîneront des accidents douloureux en rapport avec la migration des caillots; enfin, on peut se demander si ces derniers ne peuvent devenir le centre de concrétions calciques ou de cholestérine, et favoriser le développement de la lithiase biliaire. A l'appui de cette hypothèse nous rappellerons que Bouisson a signalé l'existence d'un petit caillot sanguin au centre d'un calcul biliaire, et Frerichs a vu des calculs qui paraissent de même nature hématique, en voie de formation, adhérents à la paroi de la vésicule.

Sur une forme d'hépatite toxi-infectieuse expérimentale.

Comptes rendus de la *Société de Biol.*, 4 mars 1899 (en collaboration avec le Dr PHISALIX).

Les dégénérescences cellulaires observées dans les infections ou intoxications graves, sont disséminées dans le parenchyme hépatique d'une façon irrégulière, ou généralisées. Les faits que nous rapportons ont trait à une dégénérescence graisseuse avec nécrose cellulaire *systématisée* débutant toujours dans les zones péri-sus-hépatiques pour s'étendre ensuite plus ou moins à l'intérieur du lobule, mais respectant constamment les parties voisines des espaces portes.

Ces lésions ont été constatées régulièrement chez des lapins qui avaient été inoculés dans la veine avec des cultures stérilisées d'un bacille déterminant chez le cobaye une septicémie spéciale, et isolé par M. Phisalix. Ces foyers de dégénérescence graisseuse et de nécrose sont envahis secondairement par les leucocytes polynucléaires.

Si l'on rapproche ces lésions de celles que nous avons notées dans nos recherches sur les lésions du foie déterminées par diverses toxines, et de certaines altérations dégénératives notées par d'autres auteurs dans la tuberculose, l'éclampsie, etc., on est amené à penser qu'en dehors des troubles engendrés par la stase d'origine cardiaque, les zones sus-hépatiques présentent une vulnérabilité spéciale, à certains poisons tout au moins, qui favorise peut-être le développement de certaines cirrhoses centro-lobulaires.

Un cas d'hypothermie remarquable au cours d'une hépatite subaiguë.

Bull. de la Soc. méd. des Hôp., 1896.

Observation d'un malade entré à l'hôpital dans le service de notre maître le Dr Gaucher, avec une température de 33°,8, et

les signes d'une hépatite grave : teint subictérique, décoloration des selles, hypoazoturie, albuminurie, urobilinurie, sensibilité du foie, phénomènes nerveux, etc. On pensa à l'ictère grave. Mais les symptômes s'amendèrent, la température s'éleva progressivement, atteignit même 40°, et le malade finit par guérir. Il s'agissait d'une hépatite probablement d'origine gastro-intestinale, chez un sujet déjà intoxiqué antérieurement par des vapeurs d'acides minéraux. L'insuffisance hépatique ne fut pas complète, le foie put réparer ses lésions. Les hépatites graves peuvent avoir une évolution subaiguë et ne sont pas fatalement mortelles.

Essai sur les lésions du foie et des reins déterminées par certaines toxines.

Thèse pour le Doctorat en médecine, mars 1897.

I

Parmi les grands processus pathogéniques, le premier rang est attribué à l'heure actuelle aux intoxications. En dehors des intoxications exogènes, nous avons appris à connaître, grâce surtout aux travaux du professeur Bouchard, le rôle considérable des intoxications endogènes, des auto-intoxications. A côté de ces dernières, une mention toute spéciale doit être réservée aux intoxications d'origine microbienne, dont les portes d'entrée sont d'ailleurs multiples, puisque les manifestations des diverses infections se résolvent le plus souvent, en dernière analyse, en phénomènes d'intoxication.

Dans notre travail, nous nous sommes proposé de rechercher l'action des produits toxiques microbiens sur le foie et le rein. Nos expériences, au nombre de 80, ont porté sur les toxines des microbes de la diphtérie et du tétanos, du coli-bacille, du pyocyanique, du streptocoque et du staphylocoque, enfin sur la ricine et l'abrine. Les inoculations ont été faites dans les veines ou sous la peau. Les conditions d'expériences ont varié. Nous avons ainsi obtenu des intoxications aiguës, subaiguës et chroniques.

Grâce à ces intoxications expérimentales nous avons pu isoler en quelque sorte l'action de la toxine qui dans les infections complexes de l'homme ne peut être que soupçonnée au milieu des facteurs pathogéniques les plus divers.

Intoxication diphtérique.

Les **altérations des reins** dans la diphtérie ont été étudiées par Cornil et Brault, Wagner, Furbringer, Weigert et surtout, dans ces derniers temps, par Morel (1891) et par Œrtel. Les recherches expérimentales de Roux et Yersin, Thérèse, Enriquez et Hallion ont montré dans quelques cas l'action de la toxine diphtérique sur les divers éléments des reins.

Dans nos recherches expérimentales, nous avons étudié les divers aspects des lésions, suivant la durée de l'intoxication. Dans l'intoxication *suraiguë* par la toxine diphtérique, les glomérules sont, en général, gros, dilatés; les capillaires sont remplis de sang et souvent rompus. La cavité capsulaire contient parfois un exsudat granuleux. Les tubes contournés sont toujours malades (tuméfaction des cellules, protoplasma granuleux, contenant des gouttelettes de graisse, boules hyalines), etc.

Quand l'action du poison est de plus longue durée (huit jours à un mois) les altérations des vaisseaux deviennent plus manifestes. Sur toutes les coupes, les artères se distinguent nettement par l'épaississement de leurs parois et la présence de cellules embryonnaires répandues en grand nombre autour d'elles, et dans l'épaisseur de la tunique externe.

Lorsque l'intoxication a eu une *très longue* durée (plusieurs mois), on observe dans certains cas une tendance à l'atrophie glomérulaire et même des scléroses glomérulaires et intertubulaires bien constituées, qui manquent dans d'autres cas, mais toujours les altérations épithéliales restent les mêmes et consistent en des modifications profondes du protoplasma sur lesquelles nous ne pouvons insister.

Les **lésions du foie** dans la diphtérie ont été peu étudiées, car les altérations de cet organe ne sont, en général, pas appréciables en clinique et ne se traduisent pas par des symptômes faciles à distinguer au milieu du tableau de l'intoxication générale.

Dans les cas d'intoxications *aiguës*, nous avons constaté la dégénérescence graisseuse des cellules hépatiques, surtout à la périphérie des lobules, tandis que la partie centrale de ceux-ci présente des cellules en dégénérescence hyaline ou atrophiées, au milieu des capillaires dilatés et des leucocytes exsudés entre les travées. Dans les intoxications plus lentes, *prolongées*, les altérations des espaces portes qui, dans les cas aigus, consistent en une légère prolifération embryonnaire, deviennent plus accusées; une légère sclérose apparaît dans les espaces interlobulaires, les tractus conjonctifs ou les cellules rondes s'engagent entre les travées ou dans les fissures de Kiernan et quelques néocanalicules se montrent çà et là entre les vaisseaux et les conduits biliaires.

Quand la survie a été plus longue, les altérations cellulaires ne sont plus qu'à l'état d'ébauche dans la région voisine de la veine centrale, mais elles peuvent faire aussi défaut; la prolifération du tissu conjonctif des espaces est généralement très accusée; le processus de néoformation se montre tantôt encore en évolution, tantôt sous l'aspect de tissu fibreux plus ou moins abondant, indice d'un travail inflammatoire antérieur.

Intoxication pyocyanique.

Dans l'intoxication pyocyanique, des lésions du foie ont été indiquées par M. Charrin et par Krawkow. D'après nos expériences, il nous a semblé qu'il était difficile de caractériser d'une façon générale ces lésions; car, elles sont très diverses suivant les cas. Nous avons noté souvent une tendance à la fibrose des espaces portes; cette fibrose, à l'état embryonnaire dans les intoxications de peu de durée, se prononce de plus en plus dans

la maladis chronique et prend les caractères de la sclérose constituée. En même temps ou indépendamment de la néoplasis des espaces portes, les cellules hépatiques offrent tantôt des signes ds réaction inflammatoire (hypertrophie des travées, etc.), tantôt des signes de dégénérescence : état graisseux, état vacuolaire des cellules, déformation, atrophie des travées. Un des caractères les plus frappants des cirrhoses hépatiques dans cette intoxication, est l'apparition de néo-canalicules biliaires en assez grand nombre. Un autre fait que nous signalerons plus particulièrement, c'est la *dégénérescence amyloïde*, que nous avons constatée dans le foie et les reins, après une intoxication de plusieurs mois de durée, et par l'inoculation des seules toxines à petites doses répétées. Il existait en même temps, dans ce cas, un certain degré ds cirrhose hépatique et des lésions rénales.

Du côté des reins, les atteintes les plus importantes sont celles du tissu interstitiel. Dans les cas aigus, de quelques jours de durée, on constate une infiltration de cellules rondes qui engainent les tubes ; à ces cellules, sont mêlées quelques fibrilles jeunes. Lorsque l'intoxication est plus longue, le tissu scléreux adulte constitué entoure tous les tubes ; ceux-ci offrent des lésions épithéliales plus ou moins accentuées suivant les régions, indiquant les degrés divers du processsus inflammatoire.

Quant aux glomérules, ils ne présentent dans la maladie aiguë que de la congestion de leurs capillaires, tandis que dans l'intoxication longtemps prolongés, on voit apparaître des plaques de tissu conjonctif entre les anses, la capsule est épaissie, elle est soudée au glomérule partiellement ou dans toute son étendue. Les vaisseaux présentent, dans quelques cas, une altération de leur tunique interne ; il nous a semblé que l'hyperplasie de la tunique moyenne était plus fréquents.

Intoxication colibacillaire.

L'action des toxines du bactérium coli commune sur les organes était encore bien peu étudiée à l'époque où nous avons fait nos

recherches. Césaris-Demel et Orlandi, Gilbert et Roger avaient décrit les phénomènes de l'intoxication colibacillaire aiguë. Hanot, Boix, avaient insisté sur les lésions hépatiques déterminées par le colibacille et dues vraisemblablement à ses toxines. Boix avait rapporté dans sa thèse quelques expériences d'intoxication expérimentale par la voie gastrique et relaté, dans quelques cas, les lésions du foie et incidemment du rein.

Nous avons rencontré, dans le foie, une sclérose en évolution au niveau des espaces portes. Cette sclérose est surtout marquée au voisinage des conduits biliaires, s'accompagne de la formation de néocanalicules, et tend à envahir les lobules sans les entourer. Les cellules des travées sont altérées ; nous avons noté la dégénérescence graisseuse, l'état vacuolaire du protoplasma. En revanche, nous avons constaté, dans certains cas, à côté de ces lésions dégénératives, une hypertrophie très nette des cellules avec multiplication nucléaire. Signalons aussi, sur certaines coupes, l'existence de foyers de nécrose hyaline bien circonscrits.

Les reins se sont toujours montrés malades : les glomérules, suivant la durée de l'intoxication, offrent une congestion intense avec diapédèse, des parties nécrosées, de la péricapsulite, de l'épaississement fibreux de la capsule et même, çà et là, des symphyses glomérulaires. Les épithéliums des anses larges de Henle et des tubes contournés sont tuméfiés, troubles, ou en partie déformés, abrasés ; leur cavité contient des boules hyalines et des cylindres. Nous avons rencontré également, dans quelques cas, la dégénérescence graisseuse.

Des éléments embryonnaires, plus ou moins abondants suivant les points, entourent les tubes et pullulent surtout autour des glomérules et des artérioles qui sont atteintes souvent d'endo-périartérite.

Intoxication tétanique.

Gaucher a signalé la néphrite au cours du tétanos. Wagner a décrit deux cas de cette complication. Boutin (thèse de Tou-

louse, 1895), dans des expériences d'intoxication aiguë, a constaté dans les reins l'intégrité à peu près complète des glomérules et des lésions intenses des épithéliums des tubes sécréteurs; du côté du foie, il note la dégénérescence graisseuse des cellules hépatiques et la congestion.

Nous avons trouvé, dans le foie, à la suite d'intoxications aiguës, des altérations particulièrement prononcées des cellules hépatiques et des vaisseaux. Les travées sont déformées par suite de l'atrophie des cellules, qui présentent souvent de la dégénérescence graisseuse et quelquefois une dégénérescence hyaline. Les capillaires sont congestionnés, dilatés surtout vers les parties centrales des lobules ; dans quelques cas, la disposition trabéculaire est complètement bouleversée par ce développement du système capillaire. Quant aux espaces portes, ils présentent, suivant les cas, une légère prolifération embryonnaire ou une hyperplasie conjonctive toujours peu marquée, sans lésion notable des vaisseaux ou des conduits biliaires.

Dans les reins, nous avons rencontré des altérations des glomérules (dilatation des capillaires, hémorrhagies), des traces d'un processus inflammatoire subaigu (symphyse incomplète, péricapsulite, sclérose partielle), mais pas d'atrophie glomérulaire. Les tubes sécréteurs offrent des lésions généralisées dans les cas aigus (dégénératives ou inflammatoires) et, dans les cas de longue durée, des altérations analogues mais localisées sur les coupes à quelques régions. Le tissu conjonctif était à peu près indemne en général ainsi que les gros vaisseaux.

Intoxication streptococcique et staphylococcique.

Dans nos expériences, les toxines du streptocoque, unies ou non à celles du staphylocoque, ont déterminé des lésions du foie portant particulièrement sur les cellules qui offrent des dégénérescences très accusées et sur les vaisseaux, artères et capil-

laires (endopériartérite, congestion, hémorrhagies). Un cas relatif à une intoxication de six mois est particulièrement intéressant, car il existait des déformations très accusées du foie : bosselures, dépressions fibreuses, bords amincis, scléreux, et qui sont bien en rapport avec les lésions histologiques (cirrhose, surtout porto-biliaire et légèrement péri-aus-hépatique).

Les reins présentent des lésions très prononcées des tubes contournés ou des anses larges de Henle, tantôt généralisées, tantôt partielles, suivant les conditions de l'intoxication expérimentale. Les glomérules sont souvent gros, congestionnés, mais non transformés par un processus inflammatoire. Le tissu interstitiel est peu modifié, sauf au voisinage des vaisseaux qui sont particulièrement malades. Dans les intoxications aiguës, les artérioles de petit calibre sont entourées d'un manchon leucocytaire assez dense ; les vaisseaux glomérulaires et le pédicule du bouquet vasculaire sont toujours engainés par les cellules rondes. Quand la maladie a été plus longue, les artérioles sont épaissies uniformément et se distinguent ainsi plus nettement sur les coupes qu'à l'état normal.

II

Les résultats que nous venons de rapporter permettent-ils d'arriver à des conclusions intéressant la pathologie humaine ? Les intoxications par les produits bactériens, que l'on réalise d'une façon idéale chez l'animal, alors que chez l'homme la multiplicité et la confusion des facteurs morbides, s'opposent à l'édification d'une conception pathogénique certaine, ces intoxications peuvent-elles être invoquées pour essayer de résoudre un certain nombre de problèmes de pathologie générale et spéciale ? C'est ce que nous avons cherché à établir en nous appuyant sur les résultats acquis dans cette voie, en analysant les états morbides créés par les différents modes d'intoxication aiguë, subaiguë ou chronique. Que la plupart des néphrites aiguës, des

néphrites des maladies infectieuses, relèvent de l'intoxication microbienne, c'est ce qui avait été déjà démontré avant nous et que nous n'avons pu que confirmer. Les hépatites aiguës étaient moins connues et nos expériences nous ont permis d'affirmer que certaines hépatites aiguës, dégénératives ou non, observées au cours ou à la suite de maladies infectieuses pouvaient être de nature toxi-infectieuse. La théorie de l'ictère grave d'origine infectieuse, émise à titre d'hypothèse, pouvait s'appuyer sur des faits précis.

Comment pouvons-nous interpréter, d'autre part, les résultats expérimentaux obtenus dans les intoxications subaiguës ou chroniques, et quelles sont les applications de ces données expérimentales à la pathologie humaine ?

Les conditions expérimentales doivent être divisées tout d'abord en deux variétés qui répondent à des conditions également très distinctes en clinique. En effet, tantôt l'intoxication est *momentanée, passagère*, parce que la source des poisons a été détruite après un temps variable ; tantôt, au contraire, cette intoxication est *continue, persistante* parce que le foyer d'élaboration des toxines est toujours actif. Ces deux modes d'intoxication sont déterminés aisément par l'expérimentation.

Les maladies infectieuses à évolution cyclique réalisent parfaitement le premier type d'intoxication à durée limitée que nous avons en vue. La diphtérie, la fièvre typhoïde, la pneumonie, l'érysipèle, etc., produisent dans l'économie des poisons qui agiront pendant un temps limité avec une intensité variable. Puis, si l'individu ne succombe pas aux lésions aiguës de la maladie, les microbes disparaîtront, ou leur virulence s'atténuera, les toxines seront éliminées ou modifiées et il ne subsistera plus alors que les altérations diverses des organes sur lesquels nous allons insister. Dans le foie et surtout dans le rein, on peut assez facilement réaliser ces différents processus.

A la suite d'une *intoxication profonde*, même *lorsque les agents producteurs des poisons n'existent plus*, on peut cons-

tater deux sortes de lésions : les unes sont *totales*, étendues à tout le parenchyme de l'organe, frappant avec plus ou moins d'intensité chacun des divers éléments ; les autres sont *partielles*, elles se limitent à certains territoires et dans ces derniers atteignent parfois électivement certains éléments.

Les premières sont, en somme, des lésions aiguës prolongées; elles aboutissent à une désorganisation complète assez rapide et sont une cause de mort fatale dans un délai de quelques jours à quelques semaines. Les lésions histologiques du foie et du rein que nous avons constatées dans nos expériences sont essentiellement diffuses ; elles sont plutôt nécrobiotiques qu'inflammatoires. Cliniquement, cette forme est réalisée, par exemple, dans les néphrites aiguës de la convalescence des fièvres, qui tuent les malades par insuffisance rénale (néphrite post-scarlatineuse aiguë), dans un laps de temps assez court après l'évolution de la maladie.

Dans d'autres cas, les lésions qui persistent après l'infection ne sont *pas aussi étendues*, soit que l'agent pathogène n'ait frappé que certaines parties du foie ou du rein; soit, ce qui est plus vraisemblable, que les altérations, généralisées d'abord, se soient atténuées ou aient disparu dans certaines régions moins vulnérables, pour ne persister que sur quelques-unes pour des raisons que nous ne connaissons pas. Quoi qu'il en soit, le fait important est celui-ci : après une intoxication de durée plus ou moins longue, mais arrêtée dans sa marche, il subsiste des *troubles locaux partiels* répondant à des *lésions partielles*.

Mais ici on peut distinguer deux variétés, suivant que ces lésions *partielles* sont *bruyantes, progressives* ou *silencieuses et stationnaires :*

Dans la première variété, la persistance des lésions est attestée par des symptômes hépatiques et rénaux plus ou moins accentués (ictère, urobilinurie, albuminurie, cylindres urinaires, etc.), variables dans leur intensité; et la progression de ces lésions peut amener la mort. La cause de l'existence de ces états patho-

logiques, après la disparition ou l'atténuation tout au moins des phénomènes d'intoxication, est difficile à préciser.

Quoi qu'il en soit, cette persistance à la suite de l'intoxication microbienne de lésions *partielles*, progressives, à manifestations plus ou moins bruyantes nous paraît un fait établi. De nombreuses expériences nous ont permis de constater les degrés et les stades divers de ces lésions partielles.

A côté de ces faits, nous rangeons ceux qui ont trait à des lésions également *limitées*, peu *étendues*, mais *dont l'évolution est arrêtée* et qui ne donnent lieu à *aucun symptôme apparent*.

Nous avons rencontré ces états pathologiques chez des animaux qui ne paraissaient pas malades à la suite des inoculations expérimentales ou qui avaient succombé à des lésions aiguës, surajoutées, bien différentes de celles auxquelles nous faisons allusion. Ces altérations sont d'une très grande importance. Elles résultent d'une action spéciale élective des poisons sur certaines régions et certains appareils. Les lésions ont une évolution subaiguë et elles aboutissent dans le rein, par exemple, à une transformation fibreuse de quelques glomérules, ou à une destruction fonctionnelle à peu près complète de certains systèmes tubulaires ; toutes ces modifications s'accompagnent d'une réaction du tissu conjonctif très variable. Puis, les choses en restent là, et les altérations ne progressent plus parce que la cause a disparu, ou que les lésions sont constituées sur des types fixes (transformation fibreuse, régression des cellules, retour à l'état indifférent). Bref, les organes ont subi une atteinte qui les a privés d'une partie de leurs éléments fonctionnels.

Les organes, ainsi frappés partiellement, n'en restent pas moins diminués dans leur valeur fonctionnelle et si l'on suppose qu'un certain nombre de causes morbides viennent à s'ajouter à des intervalles variables, ces altérations partielles conduiront à la fin à une insuffisance fonctionnelle plus ou moins caractérisée. Si l'on ajoute aux intoxications microbiennes toutes les causes

d'auto-intoxications et d'intoxications exogènes, on conçoit que les organes, attaqués peu à peu partiellement, arrivent à être le siège de lésions chroniques très étendues, et que la vie n'est sauvegardée que grâce à l'intégrité de quelques parties de parenchyme normal. C'est ce qu'on observe souvent lorsqu'on étudie le foie et les reins des vieillards.

Lorsque cet état est constitué, qu'il survienne une intoxication de quelque nature qu'elle soit, et surtout une toxi-infection, la lésion aiguë provoquée par ce nouvel agent, même peu intense, suffit à annihiler des organes dont la fonction était déjà si amoindrie.

En somme, les intoxications microbiennes, pratiquées dans des conditions expérimentales variées, permettent de concevoir, à la suite d'une intoxication de durée limitée, l'existence de deux sortes d'états pathologiques : l'un est caractérisé par des lésions progressives et bruyantes ; l'autre, par des lésions stationnaires dont la succession et l'accumulation peuvent être considérées comme constituant les plus importants des facteurs des états pathologiques chroniques.

Les faits expérimentaux nous ont donc permis d'affirmer en somme que les lésions du foie et du rein, dans les maladies infectieuses, étaient le plus souvent de nature toxique (intoxication d'origine locale ou générale).

Les mêmes faits expérimentaux nous ont amené à penser que l'intoxication microbienne, aiguë, subaiguë ou chronique, peut jouer un rôle actif dans la détermination d'un certain nombre d'états morbides, en pathologie humaine. Les hépatites aiguës et l'ictère grave, certaines cirrhoses atrophiques ou hypertrophiques pour une certaine part, les cirrhoses biliaires, dans quelques cas, pourraient être considérées comme de nature toxi-infectieuse ; — le mal de Bright, un grand nombre de néphrites aiguës, subaiguës et chroniques, n'ont bien souvent pas d'autre pathogénie qu'*une ou plusieurs* intoxications, aiguës ou chroniques, récentes ou anciennes, déterminées par des toxines microbiennes.

II. — Reins

Néphrite interstitielle chez l'enfant.

Bull. de la Soc. anat., juillet 1895.

Symptômes de néphrite interstitielle chez une fillette de 12 ans. Mort par urémie convulsive. Petits reins scléreux, contractés, de 30 et 60 gr. Pas d'étiologie connue.

Lithiase rénale. Hydronéphrose calculeuse droite. Atrophie du rein gauche.

Bull. de la Soc. anat., 1er juillet 1894.

Observation d'un cas de lithiase rénale qui fut caractérisée par l'augmentation de volume du rein et des hématuries répétées; pas de douleurs, pas de signes cliniques d'insuffisance rénale. Mort après l'extirpation du rein, qui était dilaté, sclérosé et rempli de calculs. Le rein gauche était représenté par un moignon scléreux dans lequel on reconnaissait encore quelques glomérules fibreux et quelques tubes. C'est dans des cas comme celui-ci qu'il serait nécessaire de recourir, en l'absence de symptômes cliniques d'insuffisance rénale, à des méthodes d'exploration plus précises, capables de déceler d'une façon précoce la perméabilité défectueuse du rein.

De l'urémie chez les phtisiques.

Mémoire déposé à la Faculté de médecine. (Prix Saintour.)

Depuis que le professeur Bouchard a démontré que l'urémie est l'expression de l'intoxication de l'organisme par les produits que le rein ne peut excréter, on s'est efforcé de rechercher les conditions qui peuvent favoriser l'apparition de ce syndrome. La lésion du rein, sa déchéance fonctionnelle est la cause primordiale

de l'urémie; mais divers facteurs entrent en jeu pour hâter l'apparition des symptômes.

Si, l'élimination rénale étant insuffisante, les poisons formés dans l'organisme sont en petit nombre, les signes d'urémie apparaissent tardivement; que ces poisons soient élaborés au contraire en grande quantité, les signes d'intoxication seront précoces. Chez le phtisique, par une coïncidence malheureuse, tous les éléments susceptibles de créer la lésion rénale et de favoriser l'apparition rapide des accidents urémiques semblent réunis. En effet, les néoplasies tuberculeuses déversent dans l'économie les toxines tuberculeuses; les cavernes remplies de microbes d'infections secondaires constituent un milieu favorable à l'élaboration de poisons de toute espèce, enfin les fermentations gastro-intestinales, comme les troubles de la nutrition même, sont l'origine de multiples produits d'auto-intoxication, qui pour la plupart tendent à s'éliminer par le rein et l'altèrent. Lorsque ces lésions seront constituées, les poisons seront rejetés en quantité insuffisante, et l'urémie pourra apparaître d'autant plus aisément que le cœur peut faiblir et la circulation devenir défectueuse. Les phtisiques paraissent donc voués à l'urémie; or, en réalité, celle-ci n'est pas signalée fréquemment dans la phtisie pulmonaire. C'est que pour constituer ces lésions qui aboutissent à l'insuffisance rénale, il faut une intoxication lente, continue, qui n'est pas réalisée dans les cas où la maladie progresse rapidement, et où les malades meurent par suite d'autres accidents, avec des reins encore suffisants. D'autres fois l'urémie est fréquemment méconnue et ses symptômes sont rapportés à d'autres manifestations tuberculeuses (méningite, congestion pulmonaire, entérite); nous avons cité plusieurs observations qui montrent les difficultés du diagnostic dans certains cas.

Enfin nous pensons que les poisons qui sont le plus aptes à produire ces lésions rénales qui conduisent à l'urémie sont ceux qu'élaborent dans les grandes cavernes fibreuses les microbes pyogènes d'infection secondaire qu'on y a si souvent rencon-

très. Les observations les plus caractéristiques d'urémie (respiratoire, comateuse, délirante) que nous avons rapportées ont trait à des phtisies à évolution lente, souvent fibreuses, caractérisées par des cavernes scléreuses, des dilatations bronchiques, etc. Il est vrai que ces malades, parfois âgés, artério-scléreux, n'étaient pas indemnes d'autres facteurs d'intoxication. Nos recherches sur les intoxications streptococciques, staphylococciques, colibacillaires, nous conduisaient d'ailleurs à admettre le rôle pathogène sur le rein des produits de sécrétion de ces microbes, hôtes des cavernes. Les nombreuses observations personnelles ou puisées dans la littérature médicale que nous avons rassemblées nous ont permis d'étudier un certain nombre de formes cliniques de l'urémie des phtisiques.

Recherches sur la cryoscopie des urines

I. — Des éléments de diagnostic et de pronostic fournis par la cryoscopie des urines.

Comptes rendus de l'Académie des sciences, novembre 1899 (en collaboration avec M. V. Balthazard).

II. — La cryoscopie des urines dans les affections du cœur et des reins.

Presse médicale, 17 janvier 1900 (en collaboration avec V. Balthazard).

III. — Cryoscopie des urines appliquée à l'étude des maladies du cœur et des reins et des affections combinées du cœur et des reins.

Journal de physiologie et de pathologie générale, septembre 1900 (en collaboration avec V. Balthazard).

IV. — Cryoscopie des urines dans quelques maladies infectieuses.

Journal de physiologie et de pathologie générale, novembre 1900 (en collaboration avec V. Balthazard).

V. — **La cryoscopie des urines. Application à l'étude des affections du cœur et des reins.**

1 volume, librairie J.-B. Baillière, 1901 (en collaboration avec V. BALTHAZARD).

VI. — **Cinq cas d'albuminurie orthostatique avec examen cryoscopique des urines.**

Bull. de la Société médic. des hôpitaux, juillet 1900 (en collaboration avec le Dr MERKLEN).

La cryoscopie des urines ou détermination du point de congélation a été appliquée pour la première fois en médecine par Koranyi pour l'étude des maladies du cœur et des reins. Le professeur de Buda-Pesth a montré que le point de congélation Δ d'une urine se rapprochait de 6°, lorsque l'élimination urinaire était peu abondante en substances dissoutes, dans les néphrites avec imperméabilité rénale par exemple.

Raoult ayant établi antérieurement que le point de congélation est proportionnel au nombre de molécules en dissolution, nous avons cherché à mesurer la valeur des éliminations en considérant que Δ, point de congélation, représente le nombre de molécules contenu dans l'unité de volume, dans 1 centim. cube; et comme il importe de connaître la quantité totale de molécules éliminées dans les vingt-quatre heures, nous avons pris le point de congélation de l'urine totale des vingt-quatre heures, et multiplié ce nombre par le volume V d'urine, pour obtenir la quantité des molécules excrétées en ces vingt-quatre heures ou $\Delta \times V$, lequel, rapporté au poids P de l'individu $\frac{\Delta V}{P}$, donne le nombre de molécules excrétées en vingt-quatre heures, par kilogr. de poids du corps.

Ce nombre nous indique le degré de concentration urinaire, la quantité de substances dissoutes éliminées. La détermination de la densité urinaire pouvait donner des renseignements analogues, mais elle ne pouvait plus être utilisée en cas d'albuminurie, tandis que l'albumine est négligeable, dans la cryoscopie des urines, tant qu'elle ne dépasse pas 10 grammes par litre.

La formule que nous venons d'indiquer aurait pu nous suffire pour apprécier la valeur des éliminations et juger de l'insuffisance rénale, mais chez les cardiaques on peut voir les urines diminuer de quantité, et dans ces conditions, alors même que Δ atteint un chiffre élevé, V étant faible, $\frac{\Delta V}{P}$ sera faible. Il fallait différencier ces deux types d'insuffisance rénale et d'insuffisance cardiaque. Or ce qui est intéressant à apprécier dans l'excrétion rénale, ce sont, comme l'a montré le professeur Bouchard, les matériaux de désassimilation, qui sont constitués par toutes les substances à l'exclusion du NaCl, que nous pouvons doser, et dont nous pouvons, par un calcul très simple, déterminer la part qui lui était attribuable dans le point de congélation total de l'urine. En défalquant cette valeur Δ', nous avons un nombre $\Delta\text{-}\Delta' = \delta$ qui représente les substances achlorées, les produits de désassimilation, les poisons urinaires, et $\frac{\delta V}{P}$ figurera l'excrétion par vingt-quatre heures et par kilogr. de poids du corps, de ces molécules de déchet.

Nous avons étudié le rapport qui existe entre l'élimination urinaire totale représentée par $\frac{\Delta V}{P}$ et l'élimination des produits de désassimilation $\frac{\delta V}{P}$, rapport qui peut être exprimé par $\frac{\Delta}{\delta}$. Ce rapport a une grosse importance ; nous avons vu en effet, en examinant les urines de sujets sains, que les valeurs de $\frac{\Delta V}{P}$ dans les conditions normales de vie et d'alimentation oscillent entre 2,500 et 4,000 et que, pour chacune de ces valeurs extrêmes, le rapport $\frac{\Delta}{\delta}$ reste inférieur (pour chacune respectivement) à 1,40 et 1,70.

Après avoir examiné un grand nombre de sujets indemnes de lésions rénales, nous avons pu construire un tableau des valeurs que $\frac{\Delta}{\delta}$ ne doit pas dépasser pour une valeur donnée de $\frac{\Delta V}{P}$. Au contraire, en étudiant des cas de lésions rénales profondes, d'urémie, nous avons vu ces valeurs $\frac{\Delta}{\delta}$ atteindre des chiffres très supérieurs à ceux que nous avons constatés chez les individus sains.

Ces recherches nous ont permis d'établir la formule cryosco-

piqus des urines dans l'insuffisance cardiaque et dans l'insuffisance rénale.

Dans l'insuffisance cardiaqus, les valeurs de $\frac{\Delta V}{P}$ et ds $\frac{\delta V}{P}$ sont très faibles (d'autant plus faibles que ls cœur est plus altéré) et traduisent des éliminations pauvres, mais, si le rein est indemne, la valeur $\frac{\Delta}{\delta}$ est très basse également. Dans une de nos observations nous relevons, par exemple, $\frac{\Delta V}{P} = 2000$, $\frac{\delta V}{P} = 1500$ et $\frac{\Delta}{\delta} = 1,10$ (insuffisance cardiaque peu prononcée).

Dans l'insuffisance rénale complète, $\frac{\Delta V}{P}$ et $\frac{\delta V}{P}$ sont également très faibles, mais $\frac{\Delta}{\delta}$ atteint, relativement à $\frac{\Delta V}{P}$, un chiffre très élevé. Chez un des malades que nous avons étudiés $\frac{\Delta V}{P} = 1000$, $\frac{\delta V}{P} = 700$, $\frac{\Delta}{\delta} = 1,50$.

A côté de ces deux types bien tranchés et qui permettent, d'affirmer un diagnostic encore hésitant, on peut trouver une infinité d'autres types, quelquefois d'une interprétation plus difficile. C'est ainsi que nous avons vu l'hypertension artérielle des artério-scléreux se caractériser par des valeurs élevées de $\frac{\Delta V}{P}$ avec $\frac{\Delta}{\delta}$ variables suivant qu'il existait ou non une insuffisance rénale. Chez des cardiaques dont le rein était en même temps insuffisant, $\frac{\Delta}{\delta}$ acquérait des valeurs trop élevées pour les nombres de $\frac{\Delta V}{P}$ etc., etc.

Mais bien que ces types soient assez distincts, à notre avis, pour permettre de porter souvent un diagnostic, nous avons toujours pensé qu'ils ne pouvaient être interprétés justement qu'en s'appuyant sur un examen clinique soigneux du malade. Il est des cas, en effet, où la prédominance des lésions glomérulaires pourrait donner un schéma cryoscopique d'insuffisance cardiaque et réciproquement. Aussi nous sommes-nous efforcés dans nos recherches de mettre en parallèle l'étude clinique du malade et l'examen cryoscopique, en y ajoutant divers procédés d'investigation, et en contrôlant, quand l'occasion s'en est présentée, notre diagnostic par l'anatomie et l'histologie pathologique.

C'est ainsi que nous avons pu décrire un type cryoscopique

d'hypersthénie eardiaque et un type d'insuffisance. Dans les néphrites nous avons vu qu'il existait dans le cours de la maladie des phases de perméabilité suffisante du rein et des périodes d'insuffisance, celles-ci se rapprochant pour aboutir à l'insuffisance complète dans la période terminale. Quant aux éliminations des substances en dissolution dans les urines, elles sont relativement plus abondantes dans les néphrites dites interstitielles que dans les néphrites dites parenchymateuses.

Mais ces formules cryoscopiques sont surtout utiles pour dépister les insuffisances rénales latentes, dans les néphrites chroniques qui n'arrivent à déterminer des accidents d'auto-intoxication qu'après une longue durée. Chez les malades atteints de cette variété de néphrite l'examen *fréquemment répété*, et *surtout plusieurs jours de suite*, peut déceler des insuffisances transitoires à peine soupçonnées par le seul examen elinique.

D'autre part, la cryoscopie employée suivant la méthode que nous préconisons, permet de porter un pronostic sur la nature de certaines albuminuries intermittentes, comme nous l'avons vu avec M. Merklen, dans cinq cas d'albuminurie orthostatique.

Enfin, dans les maladies infectieuses graves, qui peuvent se compliquer de lésions du cœur ou du rein, il peut être utile d'être renseigné de bonne heure sur la valeur fonctionnelle de ces organes. Nous avons étudié le type cryoscopique des urines dans quelques cas de pneumonie et de fièvre typhoïde sans complications, et nous avons vu qu'il était assez fixe pour qu'on pût être prévenu d'une atteinte du cœur et du rein par une modification des rapports habituellement constatés. Nous avons eité des observations de diphtérie ayant suivi un eours normal ou compliquées de troubles cardiaques ou rénaux qui sont très caractéristiques à cet égard.

Nous ne pouvons rapporter ici que les résultats généraux de la méthode que nous avons employée et que nous pouvons résumer ainsi. le point de congélation d'une urine multiplié par le volume

émis en 24 heures, et divisé par le poids de l'individu donne une valeur $\frac{\Delta V}{P}$ représentant l'élimination moléculaire totale par 24 heures et par kilogr. de poids du corps, tandis que l'élimination des substances achlorées, des produits de désassimilation, est figurée par la formule $\frac{\delta V}{P}$ dont nous avons montré la signification. Ces deux volumes diminuent et atteignent des chiffres très bas dans l'insuffisance cardiaque comme dans l'imperméabilité rénale. Ce premier résultat est hors de contestation, indiscutable, et à ce seul point de vue, la cryoscopie, suivant cette méthode, permet d'apprécier scientifiquement, de mesurer d'une façon précise, l'élimination urinaire.

De plus, nous avons constaté que le rapport entre les deux valeurs $\frac{\Delta}{\delta}$, comparé à $\frac{\Delta V}{P}$ peut prendre une signification diagnostique qui caractérise l'altération de la fonction rénale.

Les relations entre $\frac{\Delta V}{P}$ et $\frac{\Delta}{\delta}$, qui expriment cette insuffisance rénale, nous les avons déterminées empiriquement, d'après l'observation et l'étude anatomo-clinique d'un grand nombre de cas. Le schéma d'imperméabilité rénale que nous avons ainsi établi s'est toujours montré conforme aux faits.

Quant à l'interprétation de ces résultats de l'étude cryoscopique suivant le procédé que nous indiquons, elle est facile si l'on adopte la théorie de la sécrétion rénale proposée par Koranyi et qui est corroborée par un certain nombre d'observations physiologiques.

Pour cet auteur, on sait, en effet, que les glomérules laissent filtrer une solution aqueuse de NaCl empruntée au sérum sanguin, et que la sécrétion des substances élaborées est le résultat de l'activité des cellules épithéliales des tubes contournés. Mais pour des raisons d'ordre physique très rationnelles, cette sécrétion s'accompagnerait d'une résorption d'une partie du NaCl éliminé par les glomérules, telle que pour une molécule de NaCl résorbée, une molécule de substance élaborée est déversée dans le tube urinaire. C'est ce que Koranyi appelle l'échange moléculaire. On conçoit que si les épithéliums sont

altérés, cet échange sera moins parfait et les molécules de NaCl seront éliminées en excès, relativement à ce qui existe dans les conditions physiologiques. Alors notre valeur δ s'écartera d'autant plus de Δ, le rapport $\frac{\Delta}{\delta}$ sera plus élevé et pour une valeur donnée de $\frac{\Delta V}{P}$ atteindra des chiffres supérieurs à ceux que l'on observe chez l'individu dont les reins sont sains.

La méthode d'examen cryoscopique des urines que nous avons proposée repose sur une hypothèse qui est loin d'être démontrée, a-t-on dit ; nous pensons qu'il est plus juste de dire qu'elle repose sur des faits d'observation, et que l'interprétation de ces faits peut être fournie en s'appuyant, si l'on veut, sur l'hypothèse de Koranyi. Mais cette interprétation n'est pas nécessaire ; cette méthode a donné déjà des résultats qui sont d'accord avec les indications fournies par d'autres procédés d'investigation de la fonction rénale, et entre les mains d'autres observateurs que nous-mêmes.

D'autres recherches sont assurément nécessaires, nous ne le dissimulons pas, pour permettre de juger la valeur de ce procédé; toutefois, nous pensons que les renseignements qu'il peut donner au médecin, comme complément de l'étude clinique, ont tout au moins un avantage, c'est de substituer à des appréciations souvent vagues des éléments de mesure qui permettent de caractériser d'une façon précise le taux de l'excrétion rénale.

III. — Cœur, Vaisseaux, Poumons.

Anévrysme de la pointe du cœur, oblitération de la coronaire antérieure. Mort subite.

Bull. de la Société anat., mai 1895.

Phlébite à pneumocoques des sinus et des veines de l'encéphale.

Revue des maladies de l'enfance, 1895.

I. — Deux cas de purpura infectieux et toxique.

Revue des maladies de l'enfance, mars 1896.

II. — Purpura attribué à l'intoxication par la benzine.

Bull. de la Soc. méd. des hôpitaux, 4 nov. 1897 (en collaboration avec le Dr Le Noir).

Le premier cas est relatif à un enfant de 13 mois qui, au déclin d'une rougeole compliquée de broncho-pneumonie pseudo-lobaire, présenta un purpura caractérisé par une aggravation de l'état général, des pétéchies, quelques maculss sanguines, mais surtout des *nodosités dermiques* dont la partie centrale était absolument nécrosée. Au niveau de ces lésions on trouva, sur les coupes et dans le sang, le pneumocoque virulent.

La seconde observation est celle d'un garçon de 14 ans qui, à la suite de l'ingestion de viande corrompue, fut pris de troubles digestifs et d'une éruption purpurique généralisée, maculeuse et ecchymotique avec hémorrhagies intestinales.

Enfin, le malade que nous avons observé avec le Dr Le Noir présenta des taches purpuriques, des hémorrhagies gingivales, nasales, une pleurésie hémorrhagique, et succomba à des hémorrhagies protubérantielles et bulbaires.

Ces divers types de purpura nous montrent, à côté des purpuras infectieux les mieux connus, dont notre premier cas est un exemple très net et intéressant à cause des lésions nécrotiques provoquées, par le pneumocoque, des purpuras nettement d'origine toxique. Chez le dernier malade, qui était teinturier, le seul élément étiologique à invoquer fut une intoxication professionnelle par les vapeurs de benzine auxquelles cet homme restait exposé pendant des journées entières. Ce mode d'intoxication peu connu est cependant bien réel.

Nous n'avons trouvé d'observations semblables que dans un mémoire de Santesson, de Saint-Pétersbourg, qui a observé des phénomènes généraux graves, une anémis profonde, des

hémorrhagies de la peau, des gencives, de l'estomac et des organes génitaux, accidents terminés quatre fois par la mort sur neuf cas, chez des ouvriers manipulant la benzine. Des recherches expérimentales de Benech, Starkow, Santesson, il résulte que la benzine est toxique, que c'est un agent vaso-dilatateur et ayant une action destructive puissante sur les globules rouges.

Nous avons pu provoquer nous-mêmes des hémorrhagies de l'estomac, du cœur et des poumons, en injectant à des lapins, sous la peau, 1/10 de centim. cube de benzine.

Ulcération tuberculeuse de la région sous-glottique, spasme de la glotte, tubage chez une fille de 14 ans.

Revue des maladies de l'enfance, 1895.

Sclérose pulmonaire et dilatation des bronches. Thrombose de l'artère pulmonaire. Cyanose.

Bull. de la Soc. anat., 15 juillet 1898.

Variété de cyanose due à l'oblitération lente et progressive par thrombose d'une grosse branche de division de l'artère pulmonaire. Cette thrombose d'origine infectieuse, s'était vraisemblablement développée au contact des dilatations bronchiques remplies de pus. Dilatation énorme du ventricule droit.

De l'emploi des rayons de Rœntgen dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire.

Rapport présenté au *Congrès de la tuberculose*, juillet 1898.

Dans ce rapport nous avons exposé les caractères objectifs des lésions pulmonaires déterminées par la tuberculose à ses diverses périodes, qu'on peut constater sur l'écran radioscopique ou sur les radiographies. Nous avons recherché également les causes d'erreur qui peuvent se présenter, et rendre l'interpré-

tation des aspects radioscopiques difficile. Enfin nous avons essayé de donner les moyens de différencier les lésions tuberculeuses des altérations de nature simplement inflammatoire.

IV. — Appareil digestif

Ulcérations tuberculeuses du duodénum.

Bull. de la Soc. anat., 1896.

La tuberculose du duodénum est extrêmement rare. On n'en connait que quelques observations. Elle est souvent difficile à dépister mais est intéressante à rechercher à cause des lésions des voies biliaires qui peuvent lui être consécutives.

Sur une forme de tuberculose hypertrophique non sténosante du gros intestin.

Comptes rendus de la *Soc. de Biologie*, déc. 1898.

Observation d'un malade qui succomba avec les signes d'une entérite dysentériforme. Il s'agissait d'une tuberculose localisée au gros intestin et surtout au rectum, caractérisée par de larges placards dépouillés en partie de leur muqueuse dont il ne subsistait que quelques îlots disséminés, et qui avaient absolument l'aspect de la dysenterie. Toutefois la paroi de l'intestin était extrêmement épaissie par le processus tuberculeux et atteignait par places plus d'un centimètre.

Cette forme de tuberculose est donc bien hypertrophique et se rapproche des cas de tuberculose hypertrophique du gros intestin décrits récemment; mais elle s'en distingue par l'absence de sténose. Elle appartient au type dysentérique de la tuberculose intestinale dont Spillmann, Laveran ont cité des exemples.

Cancer et tuberculose de l'estomac.

Comptes-rendus de la *Soc. de Biologie*, 28 janvier 1899.

Exulcération de la muqueuse de l'estomac au cours d'une cirrhose hépatique chez une diabétique. Gastrorrhagie mortelle.

Cong. de l'Assoc. pour l'avancement des sciences, sept. 1899 (en collaboration avec le Dr Le Noir).

Cette observation est intéressante à cause de la netteté des lésions. Nous avons constaté sur les coupes l'existence d'une thrombose d'une petite artériole de la muqueuse, résultant d'un processus d'endo-périartérite manifeste; consécutivement à cette thrombose, nécrose hémorrhagique de la muqueuse et exulcération. Cet accident était survenu au cours d'une broncho-pneumonie, mais nous n'avons pas décelé de microbes sur les coupes. En tout cas, ce fait est une nouvelle démonstration de l'origine artérielle de certaines ulcérations de l'estomac engendrées par les infections ou les intoxications. Nous avons rapporté de même dans notre thèse plusieurs cas d'hémorrhagies de l'estomac par suite de lésions vasculaires d'origine toxinique.

V. — Syphilis et maladies cutanées

Dermatite exfoliatrice.

Bull. de la Société de Dermatologie, 1893 (en collaboration avec le Dr de Beurmann).

De l'érythème noueux syphilitique.

Annales de Dermatologie, 1896 (en collaboration avec le Dr de Beurmann).

Ce mémoire contient une série d'observations tendant à démontrer que certains érythèmes noueux survenant chez des syphilitiques sont de nature spécifique. On trouve tous les intermédiaires, quelquefois sur le même sujet, entre les macules, papules, nodosités dermiques, sous-dermiques, l'érythème noueux, les gommes se résolvant ou s'ouvrant au dehors. Toutes ces lésions forment une série de types constituant une chaîne ininterrompue, depuis

la macule érythémateuse jusqu'à la gomme et dont la nouure n'est qu'une forme de passage. Ces lésions syphilitiques sont comparables aux divers types d'érythème polymorphe toxique ou infectieux.

De la stérilité du pus des bubons d'origine blsnnorrhagique.

Bull. de la Soc. de Dermatologie, 1895 (en collaboration avec MM. Gaucher e Sergent).

Un cas de maladie de Dühring. Examen du sang et du liquide des vésico-pustulss.

Bull. de la Soc. de Dermatologie, 1895 (en collaboration avec les Drs Gaucher et Barbe).

Note sur un cas de Pemphigus chronique. Nature de cetts maladie.

Bull. de la Soc. de Dermatologie, juillet 1896 (en collaboration avec le Dr Gaucher).

VI. — Système nerveux

I. — Myélites expérimsntales produites par les toxines strepto-staphylococciques.

Comptes rendus de la Soc. de Biologie, 3 juin 1896.

II. — Lésions de la moelle dans les intoxications microbiennes expérimentales.

Congrès de neuropathologie de Nancy, 1896.

III. — Des altérations des reins et du système nerveux causées par les toxines tétanique et diphtérique.

Mémoire déposé à l'Académie de médecine et récompensé. (Prix Portal, déc. 1898.)

IV. — Myélite sxpérimentale subaiguë à forms de sclérose en plaques par intoxication tétanique.

Comptes rendus de la Soc. de Biologie et *Archives de Physiologie*, oct. 1897.

V. — Atrophie musculaire myélopathique par intoxication pyocyanique.

Comptes rendus de l'Académie des sciences, 20 déc., 1897. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1897 (en collaboration avec M. le Dr Charrin).

VI. — Lésions du système nerveux dans un cas d'intoxication expérimentale par le venin de vipère.

Comptes rendus de l'Académie des sciences, mars 1898 (en collaboration avec MM. Phisalix et Charrin).

VII. — Méningo-encéphalo-myélite expérimentale causée par le bacille de la septicémie des cobayes.

Comptes rendus de la Soc. de Biologie, 23 juillet 1898 (en collaboration avec le Dr Phisalix).

Dans ces travaux nous avons eu pour objet la réalisation expérimentale de divers types de maladies du système nerveux, et l'étude des lésions ainsi déterminées.

I-II-III. — Au cours des intoxications expérimentales qui nous ont permis d'obtenir les lésions du foie et des reins, consignées dans notre thèse, nous avons observé fréquemment des altérations du système nerveux que nous avons pu étudier avec les techniques histologiques modernes au laboratoire de notre maître, le professeur Raymond, à la Salpêtrière.

Dans les intoxications aiguës par des toxines de streptocoques et de staphylocoques injectées aux cobayes, nous avons vu des myélites aiguës ayant causé la paraplégie et caractérisées histologiquement par des foyers hémorrhagiques de la substance grise, des infiltrations de cellules embryonnaires et des lésions rapides et intenses des cellules nerveuses étudiées par la méthode de Nissl.

Mais les lésions les plus intéressantes sont celles qui ont été provoquées par l'inoculation des toxines diphtérique et tétanique dont nous avons cité quelques exemples dans notre communi-

cation au Congrès de Nancy et que nous avons rapportées dans notre mémoirs déposé à l'Académie de médecine.

Depuis le travail de Roux et Yersin (1888), où sont signalées les paralysies diphtériques expérimentales, l'attention fut attirée sur les lésions du systèms nerveux dans la diphtérie ; mais les résultats de ces études furent très différents.

Babinski ne signale pas de lésions, Stcherback vit des névrites, Enriquez et Hallion découvrirent des altérations médullaires variées et des névrites radiculaires. Crocq pense que les lésions médullaires précèdent les lésions nerveuses. Mais la succession et la subordination des lésions médullaires et névritiques a été surtout bien mise en relief par Mouravieff. Pour cet auteur qui, le premier, fit une étude systématique des altérations diphtériques en tenant compte de la durée de l'intoxication (intoxication aiguë, subaiguë et chronique), les lésions primitives sont les lésions des cellules antérieures, les lésions nerveuses sont plus tardives, mais ce sont elles qui tiennent sous leur dépendance les paralysies.

Nos expériences nous ont donné des résultats analogues à ceux indiqués par Mouravieff. Dans les intoxications suraiguës les centres cérébraux et spinaux offrent des réactions inflammatoires banales : hyperémie, hémorrhagies localisées, altérations cellulaires variées, diffuses, sans élection ; périvascularite, proliférations névrogliques et leucocytaires ; nerfs indsmnes.

Intoxications ayant duré quinze jours à un mois : névrites parenchymateuses débutant par les fibrilles terminales, en rapport avec les paralysies, puis lésions des troncs nerveux. Dans les cellules ganglionnaires de la moelle, lésions moins diffuses, plus fines, surtout décelées par la méthode de Nissl (modifications du réseau chromatique, des prolongements, du noyau). Certains groupes cellulaires seulement sont atteints à l'exclusion des autres.

Enfin, chez les animaux ayant survécu plusieurs mois et qui avaient présenté dss paralysies transitoirss, nous avons, psn-

dant longtemps, noté des troubles de seosibilité (hyperesthésie) et trophiques; nous avons vu des ébauches de sclérose des cordons postérieurs, consécutives, sans doute, aux altérations du système radiculaire postérieur.

On peut donc penser que dans l'intoxication diphtérique, le poison exerce son action d'abord sur les centres trophiques des neurones, les cellules ganglionnaires de la moelle, et que secondairement, si la survie a été assez longue, les nerfs appartenant aux neurones malades montrent des signes de dégénérescence. Ultérieurement, les cellules ganglionnaires peuvent réparer leurs lésions, comme le montre l'étude des moelles d'animaux ayant guéri de leurs paralysies.

Des lésions nerveuses ont été constatées dans l'intoxication tétanique expérimentale par Nissl et Beck, Marinesco, Goldscheider et Flatau, qui leur décrivent des caractères spécifiques. Elles ont été niées par J. Courmont, Doyon et Paviot qui concluent de leurs recherches que la contracture observée dans le membre de l'animal du côté de l'inoculation est indépendante des lésions médullaires.

Sur les moelles d'animaux ayant succombé à des intoxications aiguës par la toxine tétanique, nous avons constaté des altérations cellulaires constantes appréciables souvent par les méthodes de coloration ordinaires ; en revanche, nous n'avons pas retrouvé par la méthode de Nissl les caractères si tranchés décrits par Marinesco.

Le cas le plus intéressant qu'il nous a été donné d'observer a fait l'objet d'une description spéciale.

IV. — Il s'agit ici d'une affection de l'axe cérébro-spinal, et particulièrement de la moelle, qui dura un peu plus de deux mois et fut observée sur un chien, qui reçut 4 centim. cubes de toxine tétanique. Elle se caractérisa par une paralysie ascendante, par un état spasmodique, surtout accentué aux membres inférieurs, qui étaient animés d'une sorte de tremblement, apparaissant à l'occasion des mouvements. Au point de vue anato-

mique, il existait un grand nombre de foyers, le plus souvent circonscrits, parfois un peu diffus, disséminés sur tout l'axe cérébro-spinal, et dans lesquels on trouvait une prolifération intense d'éléments leucocytaires et névrogliques, en même temps que des alterations des vaisseaux extrêmement marquées sur ces points seulement. Les coupes colorées au carmin, au Pal, et au Weigert (pour la névroglie) étaient des plus caractéristiques : les tubes nerveux qui traversaient ces foyers subissaient une désintégration myélinique complète, sans destruction du cylindre-axe. La substance grise était quelquefois envahie par le processus, et altérée plus ou moins dans ses éléments. Nous avions affaire ici à un processus inflammatoire surtout interstitiel, à marche assez lente, à une sclérose en évolution, et le plus souvent encore embryonnaire, ne déterminant pas de dégénérescences secondaires des cordons blancs de la moelle.

En tenant compte des caractères symptomatiques, et surtout des lésions que nous avons rapportées, nous avons été tentés de rapprocher ce cas expérimental des myélites chroniques en foyers disséminés, des scléroses en plaques, dont M. Marie a bien montré les rapports avec l'infection et dont ces lésions représenteraient le stade initial.

V. — Les poisons bactériens peuvent limiter leur action à certaines parties de l'axe médullaire (cornes antérieures) et provoquer des paralysies et des atrophies musculaires semblables à la poliomyélite aiguë ou subaiguë de l'homme. Des faits de cet ordre ont été rapportés à la suite d'infections microbiennes (staphylocoques, streptocoques). Le cas que nous avons observé est un des premiers faits connus d'atrophie musculaire expérimentale relevant de l'action des seules toxines. Dans la moelle, lésions des cellules des cornes antérieures, atrophie, petits foyers de ramollissement hémorrhagique, altérations des muscles, pas de lésions des nerfs.

VI. — Dans l'intoxication par le venin de vipère, nous avons vu deux mois après l'inoculation, un lapin atteint de paraplégie,

d'atrophie musculaire, de troubles trophiques et d'une parésie des membres antérieurs. Ces accidents étaient provoqués par une poliomyélite prédominant dans la région lombaire de la moelle, mais les lésions médullaires étaient associées à des névrites au niveau des membres antérieurs.

Sur certains points les neurones étaient donc altérés dans toute leur étendue, dans leur centre comme à la périphérie, type réalisé dans certaines paralysies consécutives à des infections chez l'homme (cellulo-neurite).

Cette expérience permettait de plus d'établir d'une façon absolue le parallélisme d'action des toxines et des venins.

VII. — On a obtenu dans certains cas des races microbiennes qui déterminaient, avec une constance presque absolue, des lésions toujours identiques à elles-mêmes de la moelle. Avec un bacille déterminant une septicémie particulière chez le cobaye, nous avons reproduit constamment, par inoculation dans les veines de 5 chiens, des méningites cérébro-spinales avec lésions encéphaliques et médullaires. Dans 4 cas, l'exsudat était purulent, dans 1 cas il était séreux mais contenait le microbe pathogène. Le maximum des lésions siégeait au niveau de l'isthme de l'encéphale. Ces faits sont intéressants à rapprocher des observations de méningite cérébro-spinale relevées chez l'homme, et dans lesquelles on a décrit diverses espèces microbiennes.

Méningite suppurée à staphylocoques dorés, chez un vieillard ; abcès du cerveau ; kyste du corps pituitaire.

Bull. de la Société anatomique, juillet 1875.

Troubles oculaires d'origine hystérique.

Bullet. de la Soc. méd. des hôpitaux, 29 nov. 1895.

Hémiplégie hystérique, guérison ; persistance d'une mydriase du côté où siégeait la paralysie, avec abolition des réflexes

pupillaires. Contraction de la pupille et réflexe à la lumière sous l'influence du sommeil hypnotique.

Ramollisseement du cervelet par artérite syphilitique.

Bullet. de la Soc. anat., 1897 (en collaboration avec le Dr O. Josué).

Syphilis niée formellement. Plusieurs ictus. Mort. Diagnostic pathogénique fourni par l'examen histologique.

PUBLICATIONS DIVERSES. OBSERVATIONS

Pathologie de l'isthme de l'encéphale et du cervelet.

In *Traité de médecine et de thérapeutique* de MM. Brouardel et Gilbert (pour paraître prochainement).

Policlinique du mardi à la Salpêtrière.

Leçons du professeur Raymond, publiées dans le *Bulletin médical*, 1896.

Sur les Dermatoses diathésiques et pathogénétiques.

Leçons du Dr Gaucher, *Bulletin médical*, 1896.

Observations d'hémiplégie avec hémianeethésie d'origine urémique.

In thèse de Baillet : *Paralysies urémiques*, 1896.

Observation de pneumothorax chez l'enfant.

In thèse de Mlle de Chrzanowska. *Du pneumothorax chez l'enfant*, 1897.

IMPRIMERIE A.-G. LEMALE, HAVRE